

# **Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)**

International application number: PCT/EP05/002379

International filing date: 07 March 2005 (07.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: AT  
Number: A 386/2004  
Filing date: 05 March 2004 (05.03.2004)

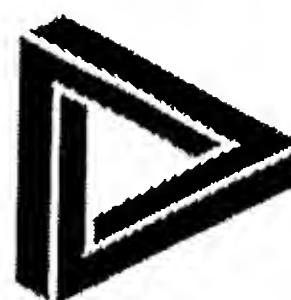
Date of receipt at the International Bureau: 06 May 2005 (06.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

Zentrale Dienste  
Verwaltungsstellendirektion



österreichisches  
patentamt

Dresdner Straße 87  
1200 Wien  
Austria

[www.patentamt.at](http://www.patentamt.at)

Kanzleigebühr € 19,00  
Schriftengebühr € 78,00

Aktenzeichen A 386/2004

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass  
die Firma Sanochemia Pharmazeutika AG  
in A-1090 Wien, Boltzmanngasse 11,

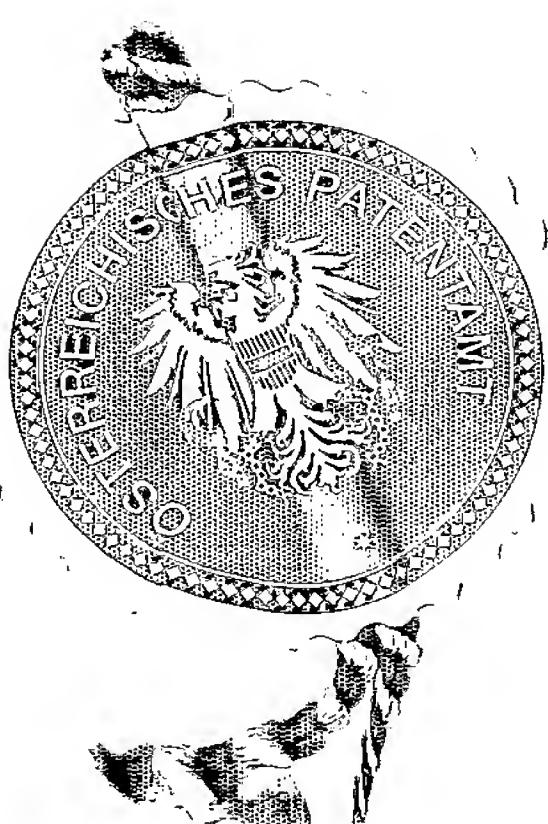
am 5. März 2004 eine Patentanmeldung betreffend

"Tolperison enthaltende, pharmazeutische Zubereitung mit steuerbarer Wirkstofffreisetzung  
zur oralen Verarbeitung",

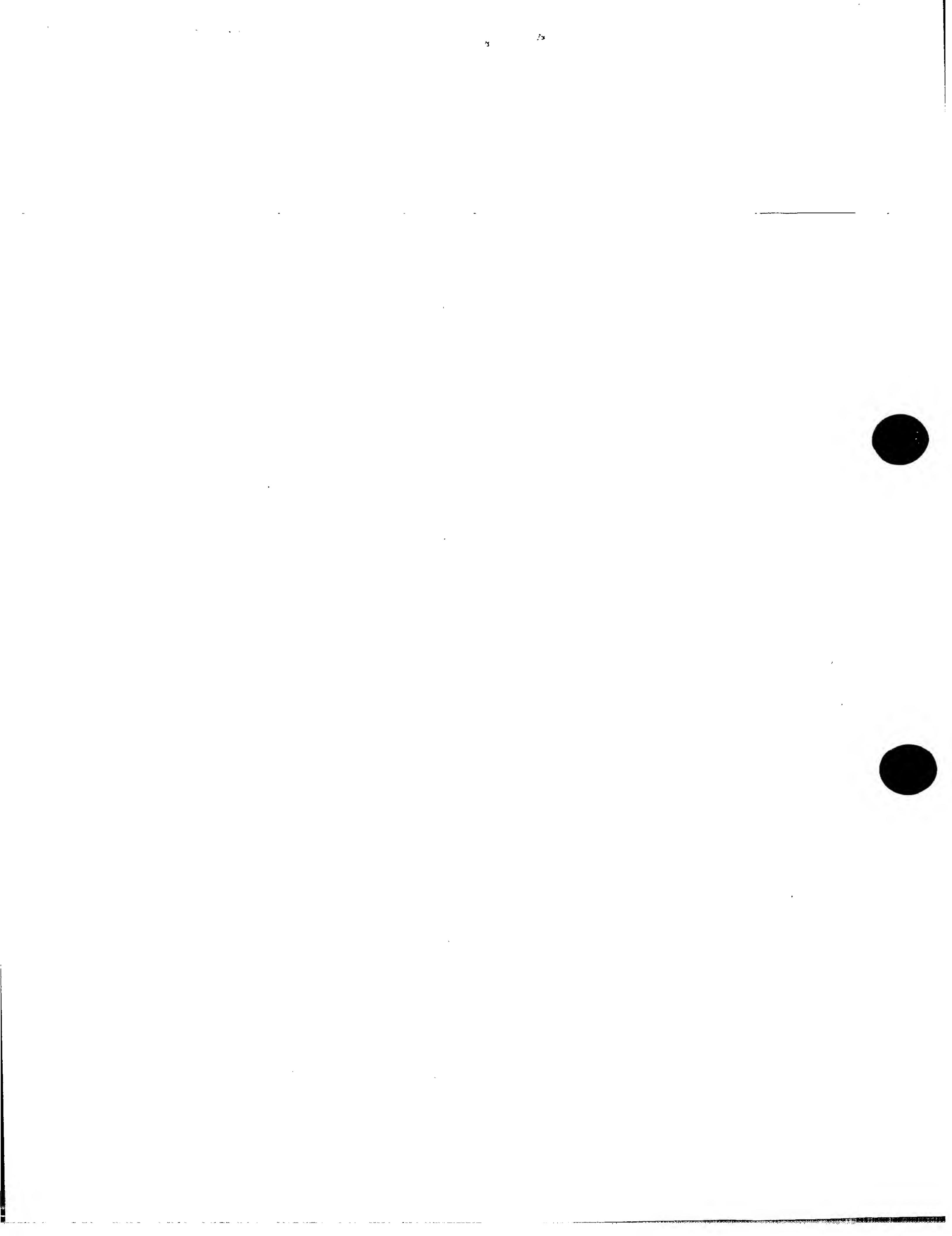
überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung samt Zeichnungen mit der  
ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten Beschreibung  
samt Zeichnungen übereinstimmt.

Österreichisches Patentamt  
Wien, am 18. April 2005

Der Präsident:



HRNCIR  
Fachoberinspektor



A 386/2004

(51) Int. Cl.

WS-208000 PAT

KD/K

## AT PATENTSCHRIFT

(11) Nr.

(73)	Patentinhaber:	Sanochemia Pharmazeutika AG Wien (AT)
(54)	Titel der Anmeldung:	Tolperison enthaltende, pharmazeutische Zubereitung mit steuerbarer Wirkstofffreisetzung zur oralen Verabreichung
(61)	Zusatz zu Patent Nr.:	
(68)	Umwandlung von GM	
(62)	gesonderte Anmeldung aus (Teilung):	
(30)	Priorität(en):	
(72)	Erfinder:	

(22) (21) Anmeldetag, Aktenzeichen:

2004 03 05 ,

(60) Abhängigkeit:

(42) Beginn der Patentdauer:

Längste mögliche Dauer:

(45) Ausgabetag:

(56) Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht gezogen wurden:

Die Erfindung betrifft eine Tolperison enthaltende, pharmazeutische Zubereitung mit steuerbarer Wirkstofffreisetzung zur oralen Verabreichung.

Tolperison ist der internationale Freiname für das Muskel-Relaxans (RS)-2,4'-Dimethyl-3-piperidinopropiophenon. Die Enantiomerentrennung des als Racemat vorliegenden Tolperison ist in der JP-A-53-40779 beschrieben. Dabei wird enantiomerenreines Tolperison durch Diastereomerenbildung aus racemischem Tolperison und enantiomerenreinem Acetylphenylglycin-Salzen gebildet. Durch selektives Fällen wurden die Diastereomere getrennt, sodass nach Abspaltung der Acetylphenylglycin-Gruppen sowohl R(-)-Tolperison als auch S(+)-Tolperison in enantiomerenreiner Form erhalten wurde.

Zsila et al. (Chirality 12:720-726, 2000) haben sich ebenfalls mit der Stereochemie des Tolperison beschäftigt und stellten fest, dass die absolute Konfiguration des (-)-Tolperison einer R-Konfiguration entspricht. Dies konnte auch durch eine Einkristallanalyse bestätigt werden die gezeigt hat, dass (+)-Tolperison S-Konfiguration entspricht.

In der JP-A-53-40779 wurde auch auf die pharmakologische Wirkung der beiden Enantiomere eingegangen. Die pharmakologischen Untersuchungen beschreiben eine muskelrelaxierende Wirkung von d-Tolperison und eine vaso- bzw. bronchodilatatorische Wirkung des l-Tolperison.

Trotz nachgewiesener pharmazeutischer Wirksamkeit von enantiomerenreinem Tolperison sowie dessen pharmazeutisch verträglichen Salzen, ist die orale Verabreichung insofern problematisch, als die gewünschte Wirkung rasch nachlässt und daher der Patient Tolperison enthaltende Präparate mehrmals täglich zu sich nehmen muss, wodurch mitunter der Gastrointestinaltrakt des Patienten geschädigt werden kann.

Tolperison wird im Körper relativ rasch metabolisiert, wobei das Enzym CYP2D6 Art und Dauer des Metabolismus wesentlich beeinflusst. Bei diesem Enzym wurden vier verschiedene Genotypen ermittelt, nämlich „poor metabolizers“ (ca 7% der Bevölkerung), „ultrafast metabolizers“ (ca 3%), „extensive metabolizers“ (ca 45%) und „intermediate metabolizers“ (ca 45%). Die beiden letztgenannten Gruppen sind nur genotypisch jedoch nicht phänotypisch unterscheidbar. Insbesondere bei der Gruppe der „poor metabolizers“ besteht die Gefahr der Toxizität, da Tolperison nur sehr langsam umgesetzt wird.

Um dennoch die gewünschte Langzeitwirkung zu erzielen, wurde in der JP-A-3277239 vorgeschlagen, transdermale Formulierungen zu entwickeln. Die Praxis zeigt jedoch, dass transdermaler Arzneistofftransport, insbesondere hinsichtlich Dosierung, limitiert ist, da lediglich

Einheitsdosen von max. 150 mg transdermal verabreicht werden können, wodurch sich eine wirksame Therapie noch nicht einstellt.

In der WO-A-00/59508 sind Tolperison enthaltende Formulierungen beschrieben, welche oral verabreichbar sind, jedoch die Nachteile der bekannten, oral verabreichbaren Zubereitungen des Tolperison nicht aufweisen. Dabei wurde versucht, die verzögerte Wirkung von Tolperison insofern auszunützen, als das Freisetzungsvorverhalten von Tolperison durch eine definierte Auswahl des Enantiomerenverhältnisses von R(-)- zu S(+)-Tolperison beeinflusst werden sollte. Das Einstellen eines definierten Enantiomerenverhältnisses durch chemische Reaktion ist mitunter aufwendig und muss im übrigen nicht zum gewünschten pharmazeutischen Effekt führen. So haben Teruyoshi Yokoyama et al. in ihrem Aufsatz „Determination of Tolperisone Enantiomers in Plasma and Their Disposition in Rats“ (Chem.Pharm.Bull.40(1),272-274, Vol 40. (1992)) gezeigt, dass bei Einsatz von enantiomerenreinem Tolperison eine In-Vivo-Inversion nachweisbar ist. Das bedeutet, dass durch diese In-Vivo-Inversion enantiomerenreines S(+)-Tolperison in einem Ausmaß von bis zu 20 % in R(-)-Tolperison, beziehungsweise enantiomerenreines R(-)-Tolperison in einem Anteil von bis 20 % in S(+)-Tolperison umgewandelt wird. Diese In-Vivo-Inversion kann die angestrebte pharmazeutische Wirkung reduzieren und stellt im übrigen den Einsatz von enantiomerenreinem Tolperison in Frage.

Die Erfindung hat sich die Aufgabe gestellt, durch eine besondere, oral verabreichbare, pharmazeutische Formulierung auf diese In-Vivo-Inversion einzuwirken, wobei gleichzeitig für eine Langzeittherapie auf die Steuerbarkeit der Wirkstofffreisetzung (controlled release) Einfluss genommen werden soll.

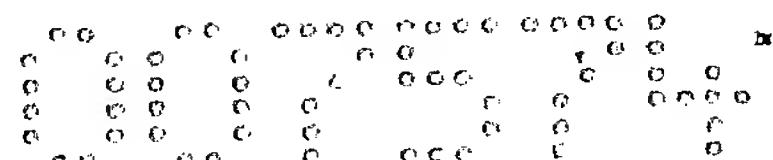
Erfindungsgemäß wird eine Tolperison enthaltende Zubereitung der eingangs genannten Art vorgeschlagen, welche dadurch gekennzeichnet ist, dass der Wirkstoff Tolperison und/oder ein pharmazeutisches Salz davon in einem pharmazeutisch verträglichen Material eingebettet ist.

Bevorzugte und vorteilhafte Ausgestaltungen der erfindungsgemäßen Zubereitung sind Gegenstand der Unteransprüche.

Die Erfindung wird nunmehr anhand von Ausführungsbeispielen sowie anhand der Abbildungen 1 und 2, welche die Freisetzungsvorverhalten von Zubereitungen gemäß der Beispiele wiedergeben, sowie anhand der Abbildung 3 betreffend Invivoanteil von S(+)- bzw. R(-) Tolperison näher erläutert.

Beispiel 1:

Tolperison Hydrochlorid wird in einem Mischer mit einer Lösung bestehend aus Eudragit RS in Butanon granuliert. Anschließend werden



Eudragit S und Eudragit L homogen eingemischt, das Gemisch getrocknet und gesiebt. Das gesiebte Granulat wird mit Tablettierhilfsmitteln versetzt und tablettiert. Es werden Tabletten mit einem Durchmesser von 8 mm und einem Gewicht von 190 mg gepresst.

Anschließend werden die Tabletten mit einem Filmmaterial bestehend aus Eudragit L, Farbstoffen und sonstigen Hilfsstoffen, welche in Butanol gelöst sind, beschichtet ("gefilmt").

Tolperison Hydrochlorid	150,00
Eudragit RS	1,88
Eudragit L	14,24
Eudragit S	10,50
Aerosil	1,80
Stearinsäure	1,80
Glyceroldibenat	7,50
Eisenoxidfarbstoff	0,08
Titandioxid	4,08
Talkum	6,03
Polyethylenglycol	1,02
Dimethylpolysiloxan	0,05

Aus Abbildung 1 ist zu ersehen, dass die Zubereitung gemäß Beispiel 1 eine relativ rasche Wirkstofffreisetzung, nämlich von ca. 60% in zwei Stunden und etwa 85% in vier Stunden zeigt. Nach Stresslagerung bei 40° C und 75% Feuchtigkeit zeigt sich im Zeitraum von drei Monaten kein Abbau des Wirkstoffs. Alle geprüften Nebenprodukte bleiben unter dem Grenzwert von <0,2%.

#### Beispiel 2:

In diesem Beispiel werden die Herstellung und Zusammensetzung einer 200 mg Tolperison-Hydrochlorid Formulierung mit mittlerer Freisetzungsgeschwindigkeit beschrieben. Zur Herstellung wird Tolperison-Hydrochlorid mit einer Lösung bestehend aus Eudragit RS in Butanon granuliert. Anschließend werden Eudragit S und Eudragit L homogen eingemischt. Das Gemisch wird getrocknet und gesiebt. Nach homogenem Einmischen der erforderlichen Tablettierhilfsstoffe werden Tabletten mit einem Durchmesser von 9 mm und einem Gewicht von 250 mg gepresst. Diese Tabletten werden mit einer Lösung bestehend aus Eudragit L, Farbstoff und sonstigen Hilfsstoffen gelöst in Butanol, beschichtet ("gefilmt").

Tolperison Hydrochlorid	200,00
Eudragit RS	2,50
Eudragit L	16,60
Eudragit S	12,85
Aerosil	2,40
Stearinsäure	2,40
Glyceroldibenat	2,40
Eisenoxidfarbstoff	0,08
Titandioxid	4,08
Talkum	10,02
Polyethylenglycol	1,02
Dimethylpolysiloxan	0,05

Die beispielsgemäße Tolperison-200 mg „controlled release“ Formulierung zeigt eine Wirkstofffreisetzung von ca. 50% in 2 Stunden und ca. 80% in 5 Stunden. Wie aus Abbildung 1 ersichtlich, handelt es sich dabei vergleichsweise um eine mittlere Freisetzungsgeschwindigkeit.

#### Beispiel 3:

Dieses Beispiel beschreibt die Herstellung einer 300 mg Tolperison „controlled release“ Formulierung mit gleichmäßiger Langzeitretardierung. Die Herstellung erfolgt in einem Schnellmischer. Tolperison wird mit einer Granulierlösung aus Eudragit RS gelöst in Butanon, granuliert. Anschließend werden Eudragit L und Eudragit S zugegeben und nach homogenem Vermischen getrocknet. Das erhaltene Granulat wird mit Tablettierhilfsstoffen homogen vermischt und anschließend zu Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm und einem Gewicht von 380 mg verpresst. Die Tabletten werden mit einer Lösung aus Eudragit RS, Farbstoff und sonstigen Hilfsstoffen in Butanon gefilmt.

Tolperison Hydrochlorid	300,00
Eudragit RS	11,60
Eudragit L	21,00
Eudragit S	21,00
Aerosil	3,60
Stearinsäure	3,60
Glyceroldibenat	15,00
Eisenoxidfarbstoff	1,26
Titandioxid	6,28
Talkum	14,14
Dimethylpolysiloxan	0,07

Magnesiumsterat	0,50
-----------------	------

Wie aus Abbildung 2 ersichtlich, erfolgt die Wirkstofffreisetzung bei der beispielsgemäßen Formulierung deutlich verzögert. Das heißt, dass 50% des Wirkstoffs nach ca. 3 Stunden, 80% nach etwa 7,5 Stunden freigesetzt werden. Der Stabilitätsstress test bei 40° C und 75% Feuchtigkeit über 3 Monate zeigt Tolperison in stabiler Form sowie einen Anteil von Abbauprodukten <0,02%.

Beispiel 4:

Dieses Beispiel beschreibt eine Tolperison-Hydrochlorid „controlled release“ Formulierung mit 300 mg Wirkstoff und sehr stark retardiertem Freisetzungsprofil. Die Herstellung erfolgt durch Anteigen von Tolperison in einem Pharmamischer unter Zufügen einer Lösung bestehend aus Eudragit RS, gelöst in Aceton und Isopropanol, wobei Eudragit S und Eudragit L anschließend homogen eingemischt werden. Die erhaltene angeteigte Masse wird anschließend getrocknet und gesiebt. Nach Zufügen von Tablettierhilfsstoffen werden Tabletten gepresst. Diese Tabletten werden mit einem Film bestehend aus Eudragit RS und Farbstoff sowie aus weiteren Pharmahilfsstoffen beschichtet.

Tolperison Hydrochlorid	300,00
Eudragit RS	27,60
Eudragit L	21,00
Eudragit S	21,00
Aerosil	3,60
Glyceroldibenat	18,00
Talkum	22,00
Magnesiumsterat	3,60
Triethylcitrat	7,50

Wie aus Abbildung 2 ersichtlich zeigt die beispielsgemäße Formulierung eine sehr gleichmäßige Wirkstofffreisetzung über einen langen Zeitraum. Das heißt, dass 50% Wirkstoff in ca. 3 Stunden, 80% Wirkstoff werden in ca. 8 Stunden freigesetzt werden. Eine 100%-ige Wirkstofffreisetzung wird bei ca. 12 Stunden erwartet.

Beispiel 5:

Beispiel 5 zeigt eine Tolperison „controlled release“ Formulierung mit 300 mg Wirkstoff und mittlerer Freisetzungsgeschwindigkeit. Die Herstellung des Tablettenkerns sowie das Filmen erfolgen analog zu Beispiel 4. Es wird jedoch deutlich weniger Material aufgetragen.

oo ooo ooooo ooooo  
o o o o o o o o o o  
o o o o o o o o o o  
o o o o o o o o o o  
o o o o o o o o o o

## 6

Tolperison Hydrochlorid	300,00
Eudragit RS	18,10
Eudragit L	21,00
Eudragit S	21,00
Aerosil	3,60
Glyceroldibenat	18,00
Talkum	18,00
Magnesiumstearat	3,60
Triethylcitrat	4,50

Abbildung 2 zeigt eine Wirkstofffreisetzung von 50% in ca. 2 Stunden sowie 80% Freisetzung nach ca. 5,5 Stunden. Die Krümmung der Kurve zeigt eine etwas raschere Anflutung zu Beginn der Freisetzung und eine Abflachung der Kurve gegen Ende der Wirkstofffreisetzung.

## Beispiel 6:

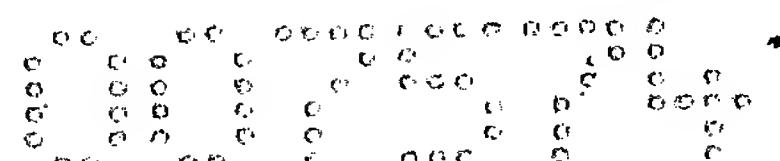
Beispiel 6 zeigt eine 300 mg Tolperison „controlled release“ Formulierung mit geringfügig verzögterer Freisetzung. Die Herstellung des Tablettenkernes erfolgt analog zu Beispiel 4. Es wird gegenüber Beispiel 4 und Beispiel 5 deutlich weniger Filmmaterial verwendet.

Tolperison Hydrochlorid	300,00
Eudragit RS	8,25
Eudragit L	21,00
Eudragit S	21,00
Aerosil	3,70
Glyceroldibenat	18,00
Talkum	14,00
Magnesiumstearat	3,60
Triethylcitrat	1,50

Abbildung 2 zeigt bei der beispielsgemäßen Formulierung eine „controlled release“ mit sehr rascher Wirkstofffreisetzung. So werden 50% Wirkstoff bereits nach 1,3 Stunden, 80% Wirkstoff bereits nach ca. 3,5 Stunden freigesetzt.

## Beispiel 7:

Beispiel 7 beschreibt eine 150 mg Tolperison enthaltende „controlled release“ Formulierung mit verzögterer Freisetzung welche zusätzlich einen Magensaft-resistenten Überzug besitzt. Zu dieser Herstellung wird Tolperison Hydrochlorid mit Eudragit-Lösung granuliert und anschließend



getrocknet. Das gesiebte Granulat wird mit Tablettierhilfsmitteln versetzt und tablettiert. Es werden Tabletten mit einem Durchmesser von 8 mm und einem Gewicht von 196 mg gepresst. Die Tabletten werden mit einem Magensaftresistenten Film überzogen.

Tolperison Hydrochlorid	150,00
Eudragit RS	1,88
Eudragit S	10,20
Triethylcitrat	0,69
Aerosil	1,80
Stearinsäure	1,80
Glyceroldibenat	7,70
Titandioxid	6,02
Eudragit L	14,24
Polyethylenglycol	1,52
Dimethylpolysiloxan	0,15

Die beispielsgemäßen Filmtabletten zeigen in Magensaft über einen Zeitraum von 1-2 Stunden keine bzw. äußerst geringfügige Wirkstofffreisetzung. Nach Umpuffern auf pH 6.8 erfolgt eine etwas verlangsamte Wirkstofffreisetzung.

Anhand der Freisetzungsprofile gemäß Abbildungen 1 und 2 kann gezeigt werden, dass die erfindungsgemäße Tolperison enthaltenden pharmazeutischen Zubereitungen der Ausführungsbeispiele 1 und 6 eine relativ rasche Wirkstofffreisetzung zeigen, wogegen die Zubereitungen gemäß Beispiele 2 und 5 eine mittlere Wirkstofffreisetzung und jene gemäß Beispiele 3 und 4 eine zwar langsame, jedoch sehr gleichmäßige Freisetzung des Wirkstoffes Tolperison ergeben. Da Tolperison im menschlichen Körper unterschiedlich rasch metabolisiert wird, was anhand des in diesem Zusammenhang untersuchten Enzyms CYP2D6 zur Einteilung von vier unterschiedlichen Genotypen, nämlich dem "poor metabolizer", dem "ultrafastmetabolizer", dem "extensiv metabolizer" sowie dem "intermediate metabolizer" führte, kann die erfindungsgemäße Tolperison enthaltende pharmazeutische Zubereitung aufgrund ihrer steuerbaren Wirkstofffreisetzung je nach Freisetzungsgeschwindigkeit auf den jeweiligen Genotyp abgestimmt werden. So bietet es sich an, die gemäß Beispiele 1 und 6 hergestellten Tolperison enthaltenden pharmazeutischen Zubereitungen aufgrund ihrer relativ raschen Wirkstofffreisetzung dem sogenannten "ultrafast metabolizer" zu verabreichen, wobei die Formulierungen gemäß Beispiele 2 und 5 den "extensive"- bzw. auch dem "intermediate metabolizer" verabreicht werden.

1

können, da diese auf Tolperison enthaltende pharmazeutische Formulierungen mit mittlerer Wirkstofffreisetzung ansprechen.

Bei dem Genotyp des "poor metabolizer", welcher über einen relativ langen Zeitraum mit dem Wirkstoff Tolperison behandelt werden muss, um eine ausreichende Sättigung des Wirkstoffes im Blutspiegel zu erzeugen, bietet es sich jedoch an, die pharmazeutischen Zubereitungen gemäß Beispiele 3 und 4 zu verabreichen.

Die verzögerte Freisetzung von Tolperison, welche mit der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung erzielt wird, lässt sich insoferne erklären, als der Wirkstoff Tolperison in einem vorwiegend polymeren Matrixmaterial eingebettet ist, welches pharmazeutisch verträglich ist und bei der Metabolisierung von Tolperison eine verzögerte, jedoch aufgrund der Einbettung im Matrixmaterial gezielte Freisetzung von Tolperison ermöglicht. Diese Freisetzung kann zusätzlich dadurch unterstützt werden, dass im Falle von Tabletten die Tablettenkerne zusätzlich mit einer die Wirkstofffreisetzung verzögernden Hülle umgeben sind. Die für diese Hülle eingesetzten Materialien bestehen Vorteilhafterweise aus pharmazeutisch verträglichen Polymeren, welche ebenso aufgrund ihrer Matrixstruktur eine verlangsame, jedoch gleichzeitig steuerbare Freisetzung bewirken. Dadurch ergibt sich eine gleichmäßige Sättigung von Tolperison im Blutplasmaspiegel, so dass dementsprechend unerwünschte, sogenannte "überschießende Peaks" im Blutplasmaspiegel vermieden werden können. Daraus ergibt sich ein vorteilhafter Effekt bei der Verabreichung der erfindungsgemäßen Tolperison enthaltenden pharmazeutischen Formulierung hinsichtlich der seltenen Genotypgruppen des Enzyms CYP2D6, nämlich beim "poor metabolizer" sowie beim "ultrafast metabolizer". Durch die gezielte Freisetzung ergibt sich beim "poor metabolizer" eine Absenkung des Toxizitätsrisikos und somit eine Senkung der Nebenwirkungsrate, wogegen beim "ultrafast metabolizer" im Vergleich zu üblichen Filmtabletten ein gleichmäßigerer und somit verbesserter Wirkspiegel über einen längeren Zeitraum erreicht werden kann. Aufgrund der steuerbaren und somit gleichmäßigen Wirkstofffreisetzung sind die vorgenannten Genotypen über einen längeren Zeitraum mit dem Wirkstoff Tolperison versorgt, so dass der Blutplasmaspiegel ausreichend mit Tolperison gesättigt ist.

Dabei kann mit Hilfe der erfundungsgemäßen Tolperison enthaltenden pharmazeutischen Zubereitung aufgrund ihrer steuerbaren Wirkstofffreisetzung die an sich bekannte In-Vivo-Inversion in Richtung des gewünschten R(-)-Tolperison, welches bei der Muskel relaxierenden Therapie wirksam ist, gesteuert werden. Dabei zeigt der Blutplasmaspiegel von

Patienten, welche mit üblichen Filmtabletten (FT-Tabletten) behandelt wurden, ein höheres Ausmaß an AUC (Area under the curve = Fläche unterhalb der Kurve) hinsichtlich R(-)-Tolperison im Vergleich zudem bei der Muskelrelaxirrenden Therapie unerwünschten S(+)-Tolperison.

Werden jedoch Filmtabletten, wie sie gemäß Beispiel 1 hergestellt werden, verabreicht, so reduziert sich nach In-Vivo-Inversion der Anteil an S(+)-Tolperison weiterhin im Gegensatz zu der In-Vivo-Inversion bei bekannten Filmtabletten.

Derselbe Effekt wurde anhand von erfindungsgemäßen Zubereitungen, wie jene von Beispiel 3 gezeigt, wobei durch die besonders langsame und gezielte Wirkstofffreisetzung noch zusätzlich der Anteil an gewünschtem R(-)-Tolperison erhöht werden konnte.

Somit lässt sich mit der erfindungsgemäßen Tolperison enthaltenden pharmazeutischen Zubereitung nicht nur das Wirkstofffreisetzungsprofil gezielt einstellen, sondern gleichzeitig eine optimale Ausnutzung der In-Vivo-Inversion von Enantiomeren reinem Tolperison zugunsten des für die Muskelrelaxirrende Therapie erforderlichen R(-)-Enantiomer ausnützen. Demgemäß kommt die erfindungsgemäße Tolperison enthaltende pharmazeutische Formulierung bei der Muskel relaxirrenden Therapie, wie bei der Behandlung von Muskelspasmen verschiedenster Genese, welche durch degenerative Veränderungen der Wirbelsäule, wie z.B. das Cervicalsyndrom, Lumbago, Cervico-Brachial-Syndrom und ähnliche ausgelöst werden. Anwendungsgebiete finden sich jedoch auch der Behandlung von Osteoporose sowie bei Arthritis des Knie- und/oder Hüftgelenkes sowie bei rheumatischen Erkrankungen, wie z.B. bei Weichteilrheumatismus oder chronischer Polyarthritis. Ein weiteres Einsatzgebiet liegt auf dem Gebiet der Behandlung von Fibromyalgie sowie bei der unterstützenden Therapie nach Arbeits- und/oder Sportverletzungen. Weiters findet die erfindungsgemäße Tolperison enthaltende Zubereitung bei der Therapie von Spastiken aufgrund von neurologischen Erkrankungen Anwendung. Hier finden vorteilhafterweise die in Form von Tolperison-Granalien vorliegenden Suspensionen insbesondere dann Anwendung, wenn diese mit entsprechenden Geschmacksverbesserungsmittel Kindern verabreicht werden sollen.

Die erfindungsgemäßen Tolperison enthaltenden pharmazeutischen Zubereitungen finden jedoch auch bei der Nachbehandlung von Schlaganfällen sowie bei der Behandlung von multipler Sklerose, Morbus Parkinson und Beschwerden im Klimakterium.

Die erfindungsgemäßen Tolperison enthaltenden pharmazeutischen Zubereitungen sind in der Lage, lang andauernde gleichmäßige Wirkspiegel zu erzeugen. Aus rezenten klinischen Erfahrungsberichten lässt sich

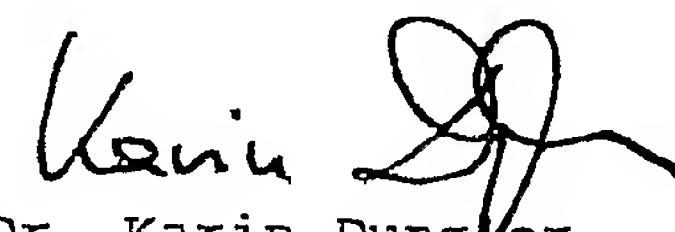
6 6 6 6 6 6 6 6  
6 6 6 6 6 6 6 6  
6 6 6 6 6 6 6 6  
6 6 6 6 6 6 6 6

10

ableiten, dass Tolperison insbesondere in hohen Dosen in der Lage ist, das Schmerzgedächtnis zu beeinflussen. Unter diesen Voraussetzungen kann Tolperison auch erfolgreich zur Behandlung von diabetischer Neuropathie, postherpetischer Neuralgie und Arthritis bei Lyme disease (Borreliose) eingesetzt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die erfindungsgemäße Tolperison enthaltende pharmazeutische Zubereitung insoferne eine gezielte und steuerbare Wirkstofffreie Zusetzung zulässt, als der Wirkstoff Tolperison in einem entsprechenden pharmazeutischen Träger, vorzugsweise eine Polymermatrix eingebettet ist. Dadurch kann durch Auswahl der Materialien für die Matrix bzw. Hülle der Tablette bzw. Granulie eine auf dem speziellen Genotyp abgestimmte Wirkstofffreisetzung eingestellt werden. Gleichzeitig lässt sich aufgrund der sehr gleichmäßigen und andauernden Freisetzung von Tolperison die an sich bekannte In-Vivo-Inversion von enantiomeren reinem Tolperison zugunsten des für die in der Muskel relaxirrenden Therapie maßgeblichen R(-)-Tolperison einstellen.

Sanochemia Pharmazeutika AG  
vertreten durch:

  
Dr. Karin Dungler  
(Ausweis-Nr. 419)

CD CD CCCC CCCC CCCC F  
C C C C C C C C C C C C C  
C C C C C C C C C C C C C  
C C C C C C C C C C C C C  
C C C C C C C C C C C C C  
F F F F F F F F F F F F F

## Zusammenfassung:

Die Erfindung betrifft eine Tolperison enthaltende pharmazeutische Zubereitung mit steuerbarer Wirkstofffreisetzung zur oralen Verabreichung, welche dadurch gekennzeichnet ist, dass der Wirkstoff Tolperison und/oder ein pharmazeutisches Salz davon in einem pharmazeutisch verträglichen Material eingebettet ist. Durch Auswahl der pharmazeutisch verträglichen Materialien in der Zubereitung sowie entsprechend in der Hülle einer Tablette bzw. Granulie kann eine gezielte Wirkstofffreisetzung eingestellt werden, welche auf den speziellen Genotyp bei der Metabolisierung von Tolperison abgestimmt ist. Gleichzeitig lässt sich aufgrund der sehr gleichmäßigen und andauernden Freisetzung von Tolperison die an sich bekannte In-Vivo-Inversion von enantiomeren reinem Tolperison zugunsten des für die in der Muskelrelaxirrenden Therapie maßgeblichen R(-)-Tolperison einstellen.

o o o o o o o o o o  
o o o o o o o o o o  
o o o o o o o o o o  
o o o o o o o o o o  
o o o o o o o o o o

Wien, 5. März 2005  
W5-208000-pAT KD/K

Sanochemia Pharmazeutika AG  
in Wien, (AT)

Patentansprüche:

1. Tolperison enthaltende, pharmazeutische Zubereitung mit steuerbarer Wirkstofffreisetzung zur oralen Verabreichung, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Tolperison und/oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in einem pharmazeutisch verträglichen Material eingebettet ist.
2. Tolperison enthaltende, pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutisch verträgliche Material aus synthetischen und/oder natürlichen Polymeren und/oder Copolymeren besteht.
3. Tolperison enthaltende, pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutisch verträgliche Material eine Matrix bestehend aus synthetischen und/oder natürlichen Polymeren und/oder Copolymeren ist.
4. Tolperison enthaltende, pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutisch verträgliche Material aus Polymeren und/oder Copolymeren, ausgewählt aus der Gruppe der Acryl- und/oder Methacrylsäureester, vorzugsweise Methyl- und/oder Ethyl(meth)acrylate, sowie Mischungen daraus besteht.
5. Tolperison enthaltende, pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Tolperison in racemischer Form vorliegt.
6. Tolperison enthaltende, pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Tolperison vorwiegend als (+)-Enantiomer vorliegt.
7. Tolperison enthaltende, pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Tolperison vorwiegend als (-)-Enantiomer vorliegt.
8. Tolperison enthaltende, pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Formulierung eine Tablette ist, welche einen Tablettenkern, der aus dem in einem pharmazeutisch verträglichen Material eingebetteten Wirkstoff in Form von Tolperison und/oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon besteht, sowie eine den Tablettenkern umgebende, die Wirkstofffreisetzung

verzögernde Hülle aufweist.

9. Tolperison enthaltende, pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Formulierung ein Granulat ist, in welchem die Granalien einen Kern, der aus dem in einem pharmazeutisch verträglichen Material eingebetteten Wirkstoff in Form von Tolperison und/oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon besteht, sowie eine den Kern umgebende, die Wirkstofffreisetzung verzögernde Hülle aufweisen.

10. Tolperison enthaltende, pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Granulat in Form von Kapseln vorliegt.

11. Tolperison enthaltende, pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Granulat in Suspension vorliegt.

12. Tolperison enthaltende, pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Material der die Wirkstofffreisetzung verzögernden Hülle aus pharmazeutisch verträglichen, synthetischen und/oder natürlichen Polymeren und/oder Copolymeren besteht.

13. Tolperison enthaltende, pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Material der die Wirkstofffreisetzung verzögernden Hülle eine Matrix bestehend aus pharmazeutisch verträglichen, synthetischen und/oder natürlichen Polymeren und/oder Copolymeren ist.

14. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch verträglichen Polymere und/oder Copolymeren aus der Gruppe der Acryl- und/oder (Meth)acrylsäureester, vorzugsweise Methyl- und Ethyl(meth)acrylate, sowie Mischungen daraus ausgewählt sind.

15. Tolperison enthaltende, pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 8 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Summe aus pharmazeutischem Material im Kern und der Hülle einer Tablette oder Granalie in einem Bereich von 5 bis 50 Gew. % bezogen auf 100 Gew. % der Tablette oder Granalie liegt.

16. Tolperison enthaltende, pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Summe aus pharmazeutischem Material im Kern und der Hülle einer Tablette oder Granalie in einem Bereich von 10 bis 20 Gew. % bezogen auf 100 Gew. % der Tablette oder Granalie liegt.

17. Tolperison enthaltende, pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 8 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffdosierung

3

in einem Bereich von 50 bis 600 mg, vorzugsweise 150 bis 300 mg liegt.

18. Tolperison enthaltende, pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 8 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass durch Auswahl des pharmazeutischen Materials für den Kern und/oder die Hülle der Tablette oder Granulie eine Wirkstofffreisetzung in einem Zeitraum von 1 bis 12, vorzugsweise 4 bis 8 Stunden bewirkt.

19. Tolperison enthaltende, pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 8 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass durch Auswahl des pharmazeutischen Materials für den Kern und/oder die Hülle der Tablette oder Granulie eine Wirkstofffreisetzung in einem Zeitraum von 5 bis 24, vorzugsweise 7 bis 12 Stunden bewirkt.

20. Tolperison enthaltende, pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 8 bis 19 für den Einsatz in der muskel-relaxierenden Therapie, dadurch gekennzeichnet, dass durch Auswahl des pharmazeutischen Materials für den Kern und/oder die Hülle der Tablette oder Granulat der Invivoanteil des muskelrelaxierenden

(-) Tolperison im Verhältnis zu (+) Tolperison deutlich erhöht vorliegt.

21. Tolperison enthaltende, pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil von (+) Tolperison niedriger als 20%, vorzugsweise niedriger als 17%, bezogen auf 100% Invivo-Tolperison ist.

22. Tolperison enthaltende, pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 8 bis 21 dadurch gekennzeichnet, dass die Oberfläche der Tablette oder Granulie mit einer die Wirkstofffreisetzung verzögernden Hülle überzogen ist, welche dazu führt, dass annähernd 100% des Wirkstoffs erst nach Passieren des Magens freigesetzt werden.

23. Verwendung einer Tolperison enthaltenden, pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 22 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von diabetischer Neuropathie.

24. Verwendung einer Tolperison enthaltenden, pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 22 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von postherpetischer Neuralgie.

25. Verwendung einer Tolperison enthaltenden, pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 22 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Arthritis bei Lyme disease.

Sanochemia Pharmazeutika AG  
vertreten durch

Dr. Karin Dungler  
(Ausweis Nr. 419)

A 386/2004

1/3

Urkunde

Freisetzung von Tolperison-HCl 150 mg und 200 mg Retard -  
Formulierungen in vitro.

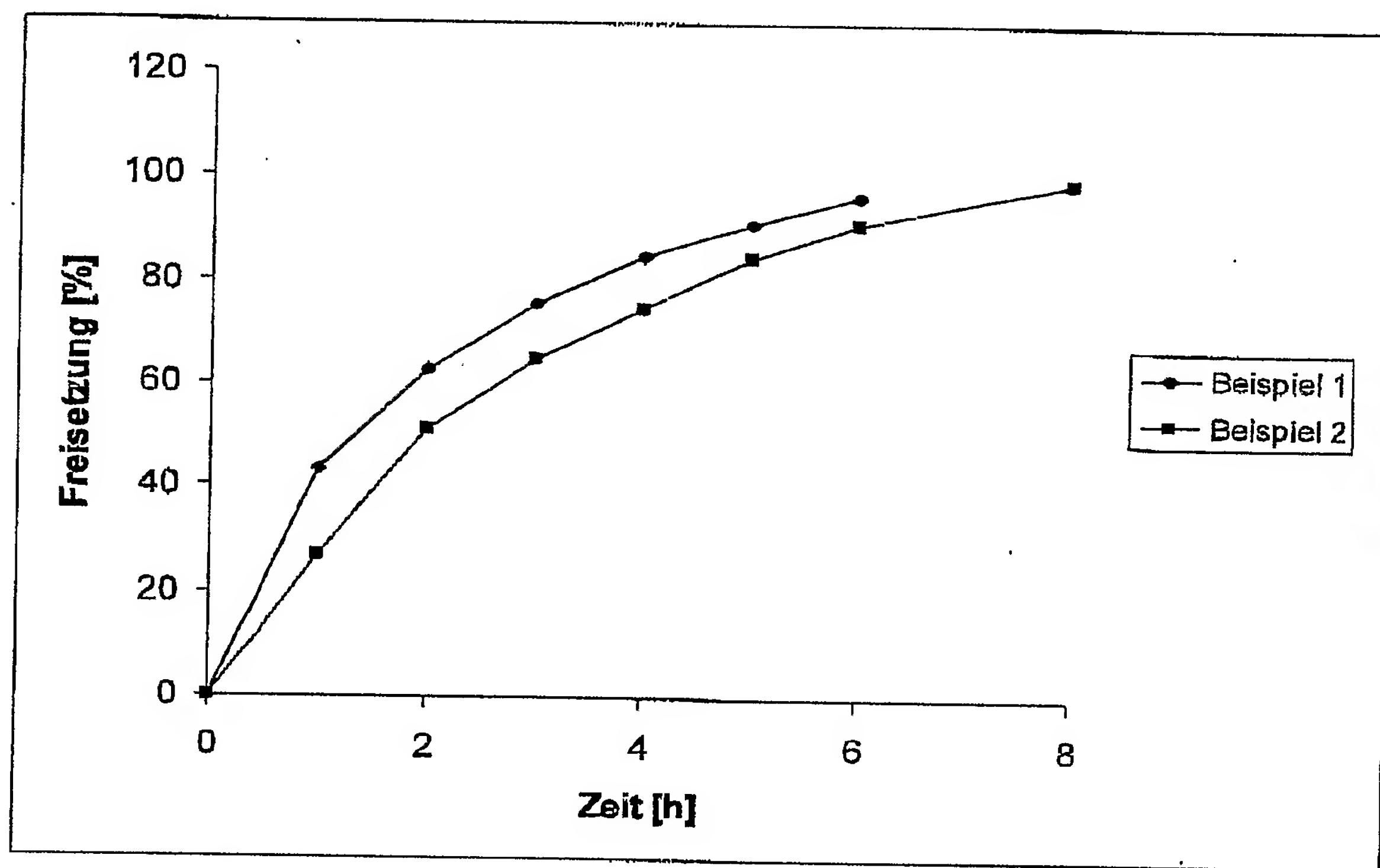


Abb. 1: Beispiele 1 u. 2. Wirkstofffreisetzung von Tolperison.

A 386 / 2004

2/3

Freisetzung von Tolperison-HCl 300 mg verschiedene Retard -  
Formulierungen in vitro.

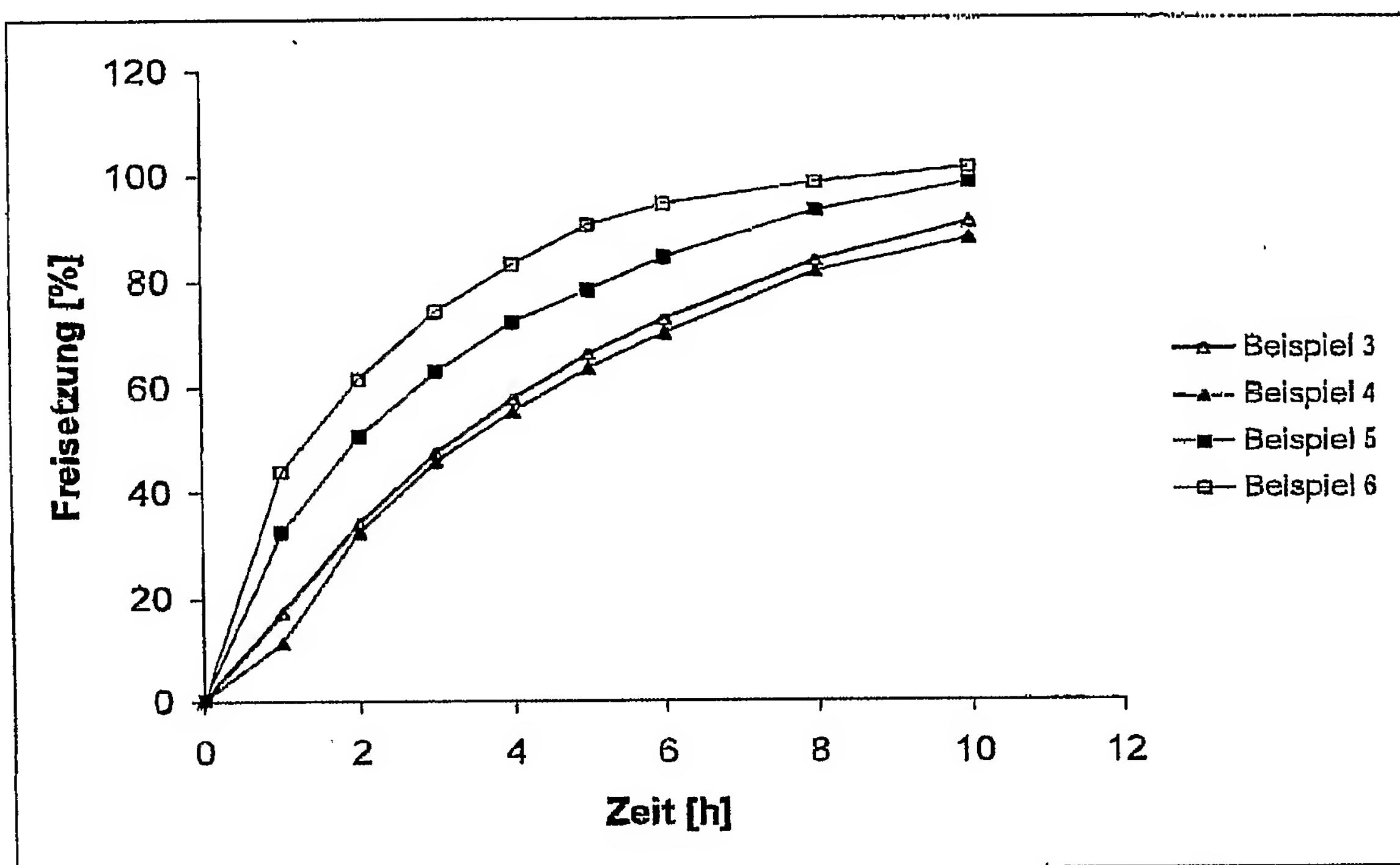
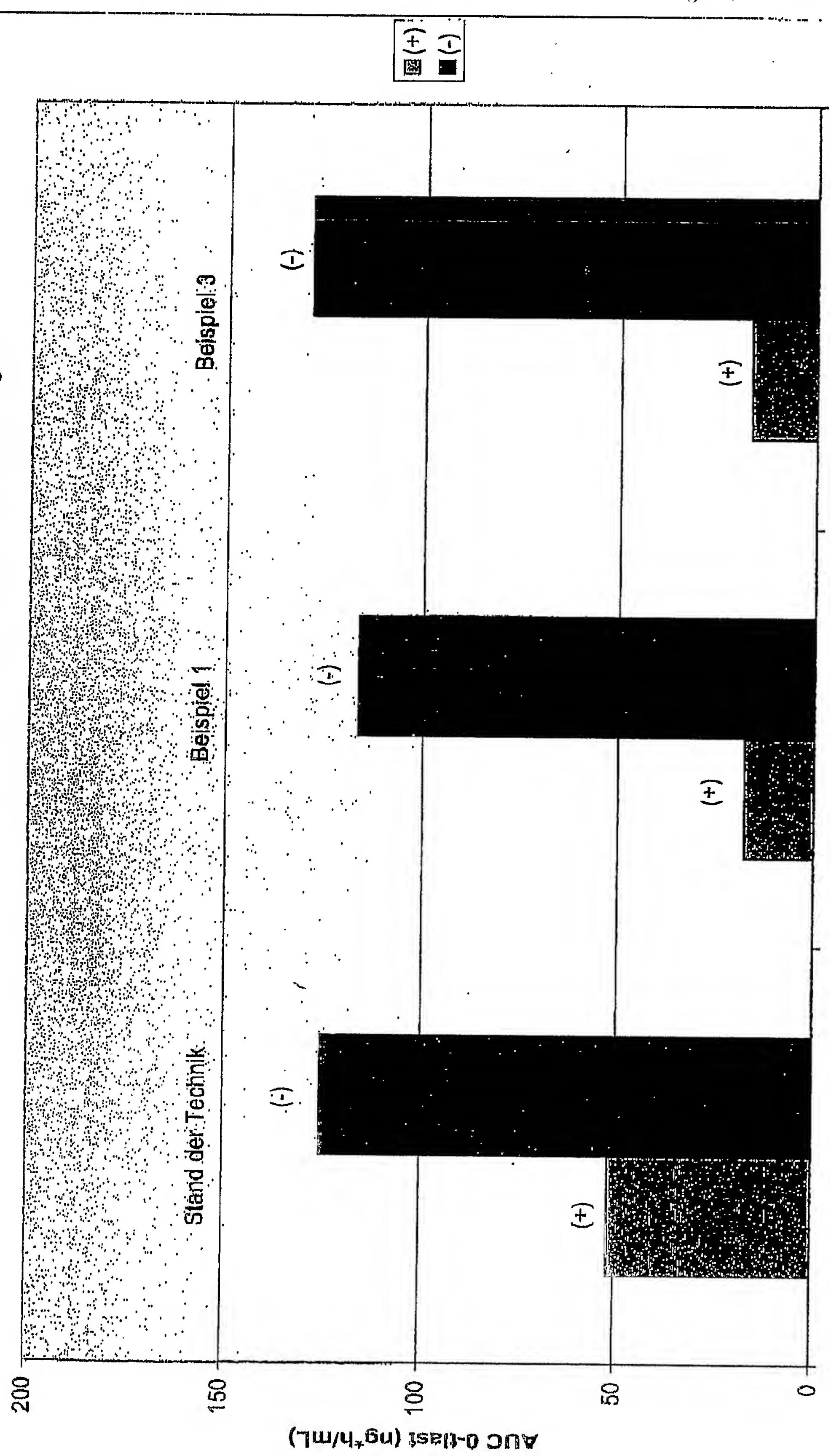


Abb. 2: Beispiele 3 - 6. Wirkstofffreisetzung von Tolperison.

A. 386 / 2004

A. 386 / 2004

A. 386 / 2004

3/3  
AUC (Fläche unterhalb der Kurve) von verschiedenen Formulierungen

1 x 300 CR

2 x 150 CR

2 x 150 FT